

I.

**Das Thiophananalogon
der Dihydrohydnocarpussäure**

II.

Über das γ -Bromcrotonaldehyddiacetat

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der
Universität Zürich

von

Edwin Ernst Grob
aus Zürich

Begutachtet von
Prof. Dr. Hans Schmid

Zürich 1949
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27

I.

Das Thiophananalogon der Dihydrohydnocarpussäure

II.

Über das γ -Bromcrotonaldehyddiacetat

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der
Universität Zürich

von

Edwin Ernst Grob
aus Zürich

Begutachtet von
Prof. Dr. Hans Schmid

Zürich 1949
Buchdruckerei Fluntern
Plattenstrasse 27



Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Hans Schmid

unter dessen Leitung ich die vorliegende Arbeit am Chemischen Institut der Universität Zürich ausführte, möchte ich auch an dieser Stelle für die zahlreichen Ratschläge und das andauernde Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

I. Das Thiophananalogon der Dihydrohydnocarpussäure	7
Theoretischer Teil	9
Einleitung	9
Synthetische Methoden in der Thiophanreihe	9
Die Synthese des 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophans	12
Clemmensen-Reduktion von 2-(4'-Methoxybutyl)- thiophan-3-on	14
Bakteriologische Prüfungen	16
Experimenteller Teil	17
II. Ueber das γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat	27
Theoretischer Teil	29
Das γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat	29
Die Synthese der d,l-Threose	30
Die Anlagerung von Brom an das γ -Bromcroton- aldehyd-diacetat	33
Die Darstellung des Octadien-(2,6)-dial-(1,8)- tetraacetats	34
Ueber einige Derivate des Fumardialdehyds	34
Weitere Versuche mit γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat	36
Experimenteller Teil	37



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I.

Das Thiophananalogon der Dihydrohydnocarpussäure

Theoretischer Teil

Einleitung

Bis vor wenigen Jahren war die Chemie des Tetrahydrothiophens oder Thiophans und seiner Derivate ein noch recht spärlich bearbeitetes Gebiet. In der Natur war nur eine geringe Zahl von Vertretern dieser Körperklasse aufgefunden worden, so etwa in persischem Petroleum und im mexikanischen Panuca-Rohöl, aus welchen *Thierry*¹ bezw. *Teutsch* und *Herzenberg*² Thiophane isoliert hatten. Im kanadischen Leuchtpetroleum stellten *Mabery* und *Quayle*³ mehrere höhere Homologe des Thiophans fest, ohne indessen deren Konstitution eindeutig abzuklären. Erst in jüngster Zeit, als durch die Arbeiten von *Kögl* und *du Vigneaud* und ihrer Mitarbeiter die in der Natur weitverbreiteten, biologisch sehr aktiven Biotine als Derivate des Thiophans erkannt worden waren, erfuhr die Thiophanchemie eine beträchtliche Erweiterung.

Synthetische Methoden in der Thiophanreihe

Ein gedrängter Ueberblick über die wichtigeren, bis jetzt bekannten synthetischen Methoden in der Thiophanreihe zeigt, dass zwar heute eine ganze Anzahl von Verfahren für die Synthese von Thiophanverbindungen zur Verfügung steht, dass aber davon nur verhältnismässig wenige allgemeiner Anwendung fähig sind.

Häufig verwendet wird der Umsatz von 1,4-Dihalogenbutan und seiner Abkömmlinge mit Natrium- oder Kaliumsulfid. So entsteht beispielsweise aus 1,4-Dibrombutan mit Natriumsulfid Thiophan,⁴ aus α, α' -Dibromadipinsäure in analoger Weise 2,5-Thiophandicarbonsäure,⁵ und aus 4,7-Dibrom-n-decan mit alkoholischer Natriumsulfidlösung 2,5-Di-n-propylthiophan.⁶

¹) J. Chem. Soc. London 127, 2756 (1925).

²) Petroleum 30, Nr. 20, 1 (1934).

vergl. auch W. Friedmann, C. Canseco, Petroleum Refiner 22, 1 (1943).

³) Am. Chem. J. 35, 404 (1906).

⁴) J. v. Braun, A. Trümpler, Ber. 43, 545 (1910).

R. W. Bost, M. W. Conn, Oil Gas J. 32, Nr. 3, 17 (1933).

⁵) vorm. Bayer & Co., D.R.P. 405017.

⁶) C. S. Marvel, M. W. Williams, J. Am. Chem. Soc. 61, 2714 (1939).

Ein verwandtes Verfahren führt durch Reaktion von Natriumhydrogensulfid mit α -Benzyliden- γ -chloracetessigester zum 2-Phenyl-3-carbaethoxy-thiophan-4-on.⁷

Thiophan selbst kann auch durch Ueberleiten von Tetrahydrofuran,⁸ Butandiol - (1,4)⁹ oder 1-Chlor-4-oxybutan¹⁰ mit Schwefelwasserstoff über Aluminiumoxyd bei 400° erhalten werden, ebenso auch durch katalytische Dehydratation von 1-Mercapto-4-oxybutan¹⁰ mit Aluminiumoxyd oder Schwefelsäure bei 250—400°.

Ein 3,3,4,4-Thiophantetracarbonsäure-tetraaethylester wird aus der Dinatriumverbindung des Aethantetracarbonsäure-tetraaethylesters mit α, α' -Dichlordimethylsulfid erhalten.¹¹ Einige einfachere Thiophancarbonsäuren lassen sich durch Hydrierung der entsprechenden Thiophencarbonsäuren mit Natriumamalgam in alkalischer Lösung gewinnen.¹² Die Hydrierung von Thiophen- zu Thiophanverbindungen gelingt aber auch katalytisch mit Hilfe von Palladium-Kohle- und Palladium-Bariumsulfat-Katalysatoren.¹³

Unter den halogenierten Thiophanen seien erwähnt ein Octachlorthiophan, das beim Chlorieren von 2-Jodthiophen entsteht,¹⁴ ferner 3,4-Dichlor-3-methylthiophan und 3,4-Dichlor-3,4-dimethyl-thiophan, die durch Anlagerung von Schwefelchlorid an Isopren bezw. Dimethylbutadien zugänglich sind.¹⁵

Im Zusammenhang mit synthetischen Arbeiten in der Biotin-Gruppe wurde von Karrer und Schmid¹⁶ eine neue Methode zum Aufbau des Thiophanringes entwickelt, die unter Anwendung der Dieckmann'schen Esterkondensation zu Thiophanonon mit 3-ständiger Ketogruppe führt. Da ihr Prinzip auch bei der Synthese des Thiophananalogons der Dihydrohydnocarpussäure Verwendung fand, wird der Gang dieses Verfahrens etwas eingehen-der beschrieben.

Die Darstellung des einfachsten Vertreters, des Thiophan-3-ons, lässt sich durch das folgende Formelschema ausdrücken:

⁷) A. R. Surrey, H. F. Hammer, C. M. Suter, J. Am. Chem. Soc. 66, 1933 (1944).

⁸) Ju. K. Jurjew, M. N. Prokina, Chem. Zbl. 1938 II, 3239.

Ju. K. Jurjew, W. A. Tronowa, Chem. Zbl. 1942 II, 1458.

⁹) Ju. K. Jurjew, N. G. Medowschtschikow, Chem. Zbl. 1940 II, 1578.

¹⁰) Ju. K. Jurjew, Ch. M. Minatschew, K. A. Ssamurskaja, Chem. Zbl. 1941 I, 2524.

¹¹) F. G. Mann, W. J. Pope, J. Chem. Soc. London 123, 1172 (1923).

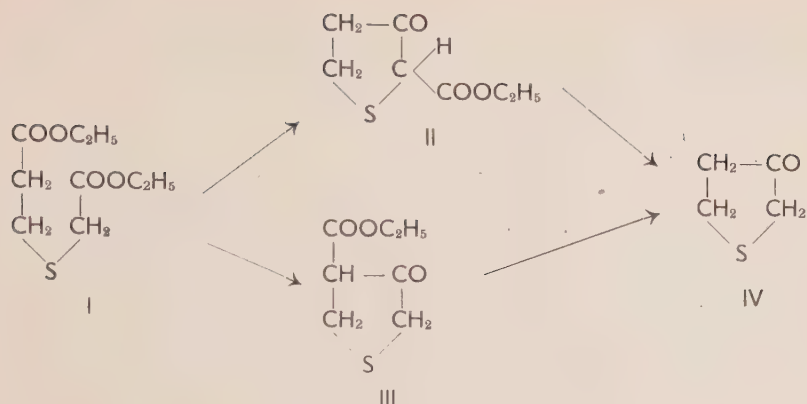
¹²) F. Ernst, Ber. 19, 3275 (1886), Ber. 20, 518 (1887).

¹³) R. Monzingo, S. A. Harris, B. E. Woll, Ch. E. Hoffhine, N. R. Easton, K. Folkers, J. Am. Chem. Soc. 67, 2092 (1945).

¹⁴) C. Willgerodt, J. prakt. Chem. (2) 33, 150 (1886).

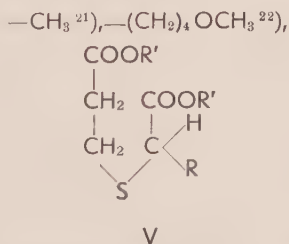
¹⁵) H. J. Backer, J. Strating, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 54 (4), 52 (1935).

¹⁶) Helv. 27, 116 (1944), vergl. auch ¹⁸) und ¹⁹).



Sulfidessigsäure- β -propionsäure-diaethylester (I), der durch Kondensation von Thio glykolsäure und β -Chlorpropionsäure¹⁷ und nachfolgende Veresterung, oder durch Anlagerung von Thio glykolsäureester an Acrylsäureester^{18 19} leicht erhältlich ist, liefert mit Natriumamid oder aktivem Natriumaethylat als Kondensationsmittel Gemische der beiden cyclischen β -Ketosäureester II und III, in welchen je nach der Reaktionstemperatur die eine oder andere Form überwiegt. Nach den Untersuchungen von Woodward und Eastman¹⁸ begünstigen tiefe Reaktionstemperaturen die Bildung von II, höhere Temperaturen die Bildung von III.²⁰ Aus beiden Isomeren entsteht bei der Decarboxylierung mit 10-proz. Schwefelsäure das gleiche Thiophan-3-on (IV).

In mehreren weiteren Arbeiten wurde gezeigt, dass auch Sulfide vom Typus V, in welchen R z. B.



— $(\text{CH}_2)_4\text{CN}^{23})$, — $(\text{CH}_2)_4\text{COOC}_2\text{H}_5^{23})$, — $(\text{CH}_2)_2\text{COOC}_2\text{H}_5^{24})$ bedeutet,

¹⁷⁾ E. Larsson, K. Jönsson, Ber. 67, 759 (1934).

¹⁸⁾ R. B. Woodward, R. H. Eastman, J. Am. Chem. Soc. 66, 849 (1944).

¹⁹⁾ E. R. Buchman, H. Cohen, J. Am. Chem. Soc. 66, 847 (1944).

²⁰⁾ Vergl. auch E. E. Moore, M. B. Moore, J. Am. Chem. Soc. 68, 910 (1946).

²¹⁾ P. Karrer, H. Schmid, Helv. 27, 124 (1944).

²²⁾ H. Schmid, Helv. 27, 127 (1944).

²³⁾ P. Karrer, R. Keller, E. Usteri, Helv. 27, 237 (1944).

²⁴⁾ P. Karrer, F. Kehrer, Helv. 27, 142 (1944).

den Ringschluss bei Anwendung eines geeigneten Kondensationsmittels ohne weiteres eingehen und nach erfolgter Decarboxylierung in guten Ausbeuten zu 2-substituierten Abkömmlingen des Thiophan-3-ons führen.

Wenn es nun noch gelingt, die 3-ständige Ketogruppe zu reduzieren, so sind damit nicht nur substituierte Thiophanone, sondern auch die dazugehörigen Thiophane selbst zugänglich. Nach den Erfahrungen, die bei andern Reduktionen an einigen Derivaten des Thiophan-3-ons gemacht worden waren,^{22, 24, 25)} war allerdings ein Erfolg in dieser Hinsicht nicht ohne weiteres zu erwarten. Die Abklärung dieser Frage war eines der Ziele, die mit der Synthese des 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophans in der vorliegenden Arbeit verfolgt wurden. Wegen ihrer Verwandtschaft mit der Hydnocarpussäure kommt der genannten Verbindung auch therapeutisch ein gewisses Interesse zu.

Die Synthese des 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophans

Ausgangsprodukte für die Synthese des 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophans (XIII) waren β -Mercaptopropionsäure-methylester und α -Brombrassylsäure-dimethylester (IX), die ich zum Sulfid - (α -brassylsäuredimethylester) - (β -propionsäure-methylester) (X) umsetzte. Der in der Literatur noch nicht beschriebene α -Brombrassylsäure-dimethylester (IX) liess sich am besten auf dem folgenden Weg gewinnen: Aus Rüboel wurde Erucasäure isoliert und mit rauchender Salpetersäure oxydiert, wobei neben Pelargonsäure Brassylsäure (VI) erhalten wurde.²⁶ Die Brassylsäure wandelte man mit Thionylchlorid in das Brassylsäuredichlorid (VII) um, bromierte mit einem Mol Brom zum α -Brombrassylsäuredichlorid (VIII) und setzte dieses schliesslich mit Methanol zum gewünschten α -Brombrassylsäure-dimethylester (IX) um. Chlorierung, Bromierung und Veresterung wurden nacheinander in einem Arbeitsgang durchgeführt.

Das Sulfid X, von dem auch eine Probe zur freien Tricarbonsäure Xa vom Schmelzpunkt 83° verseift wurde, liess sich mit amorphem Natriumaethylat in Toluol bei 50—60° in glatter Reaktion zum 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan-3-on-4-carbonsäuremethylester (XI) cyclisieren. Die Verbindung XI gibt mit Eisen(III)-chlorid eine intensive Färbung. Bei der Hochvakuumdestil-

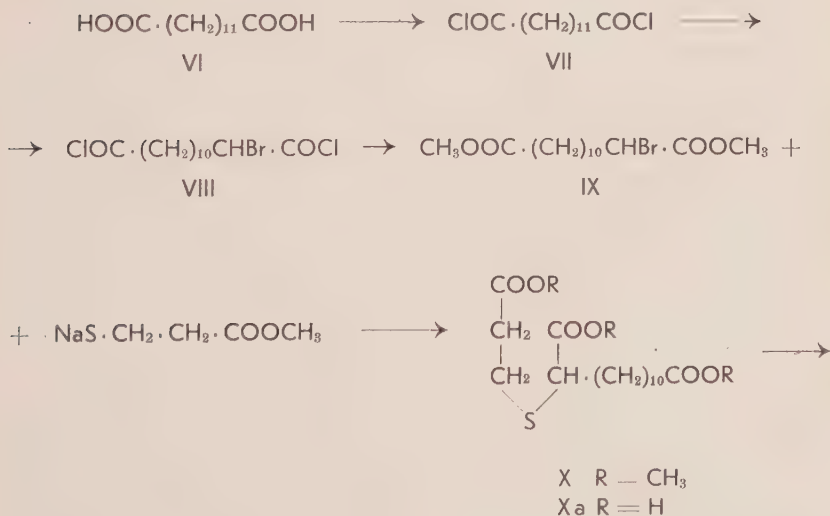
²⁵⁾ P. Karrer, H. Schmid, Helv. 27, 1275 (1944).

²⁶⁾ A. Müller, Ber. 67, 295 (1934).

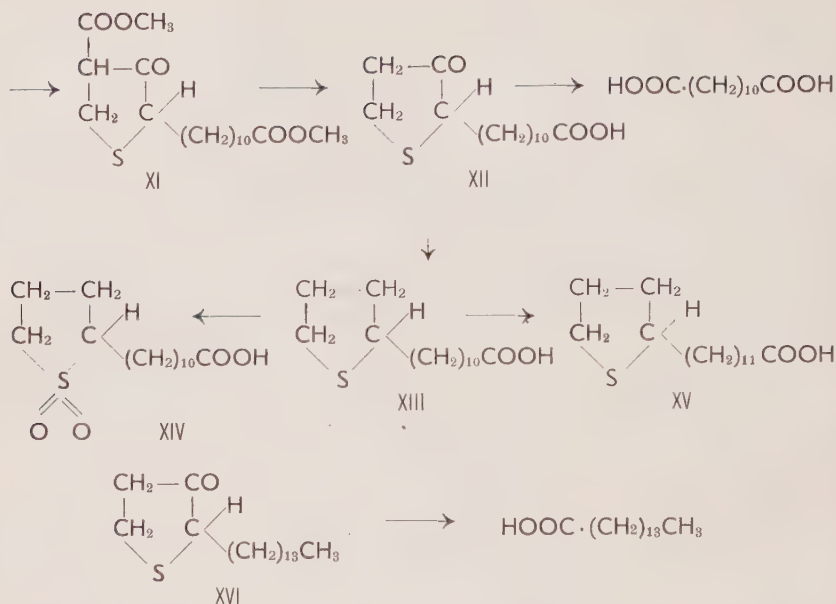
lation zersetzte sie sich und konnte deshalb nicht in reiner Form isoliert werden. Decarboxylierung und Verseifung lieferte das 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan-3-on vom Schmelzpunkt 72—72,5⁰ (XII). Sein Semicarbazon besass den Schmelzpunkt 153—153,5⁰.

Das Thiophan-3-on-derivat XII konnte nun nach einer von *Huang-Minlon*²⁷ beschriebenen Modifikation der Reduktion nach *Wolff-Kishner* mit Hydrazinhydrat in Diaethylenglykol in 76-proz. Ausbeute in das gesuchte 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan (XIII) vom Schmelzpunkt 65,5⁰ übergeführt werden. Bei der Oxydation mit Perhydrol in Eisessig entstand daraus das entsprechende Sulfon, das 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan-1,1-dioxyd (XIV) mit dem Schmelzpunkt 77—77,5⁰, während bei derselben Reaktion mit dem Thiophan-3-on-derivat XII der schwefelhaltige Ring gesprengt und als Oxydationsprodukt die 1,10-Decan-dicarbonsäure vom Schmelzpunkt 127⁰ erhalten wurde.

Durch Verlängerung der Seitenkette nach dem Verfahren von *Arndt-Eistert* erhielt ich aus der Verbindung XIII — allerdings nur in schlechter Ausbeute — noch das homologe 2-(ω -Carboxy-n-undecyl)-thiophan (XV) mit dem Schmelzpunkt 63⁰.



²⁷⁾ J. Am. Chem. Soc. 68, 2487 (1946).



Bei der Cyclisierung des Sulfides X fiel nach der Decarboxylierung und Verseifung in geringer Ausbeute ein in Alkalien völlig unlösliches Nebenprodukt vom Schmelzpunkt $45,5^\circ$ an. Es besass die Summenformel $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{OS}$ und gab ein Semicarbazon vom Schmelzpunkt 158° . Bei der Oxydation mit Perhydrol in Eisessig entstand Pentadecansäure. Dem Nebenprodukt muss daher die Konstitution des 2-(n-Tetradecyl)-thiophan-3-ons (XVI) zukommen (vergl. die Oxydation von XII). Die Bildung dieses alkylierten Thiophan-3-ons ist offenbar einer kleinen Menge von Palmitinsäure zuzuschreiben, die in meiner Brassylsäure mitgeführt wurde. Die Verunreinigung liess sich nicht feststellen, da sowohl der Schmelzpunkt der als Ausgangsmaterial verwendeten Erucasäure, wie auch derjenige der daraus erhaltenen Brassylsäure die in der Literatur angegebenen Werte zeigten.

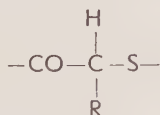
Clemmensen-Reduktion von 2-(4'-Methoxybutyl)-thiophan-3-on

Wie ich am Beispiel des 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan-3-ons (XII) gezeigt habe, lässt sich die Reduktion von Thiophan-3-on-Abkömmlingen zu 2-substituierten Thiophanen nach *Wolff-Kishner* glatt bewerkstelligen. Ein ganz anderes Resultat liefert dagegen die Reduktion nach *Clemmensen*, die am 2-(4'-Methoxy-

butyl)-thiophan-3-on²² (XVII) untersucht wurde.

Bei längerem Kochen der Verbindung XVII mit amalgamiertem Zink in Salzsäure-Toluol entstand unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff in etwa 25—30-proz. Ausbeute eine Verbindung vom Schmelzpunkt 56—57°, die sich im Hochvakuum bei 170—180° destillieren liess. Auf Grund von Analysen und Molekulargewichtsbestimmungen besitzt die Verbindung die Summenformel $C_{18}H_{32}O_4S$. Das Schwefelatom liegt in Thioaetherbindung vor, da Reaktionen auf Thiolgruppen negativ verliefen und mit Perhydrol ein kristallisiertes Sulfon $C_{18}H_{32}O_6S$ entstand. In dem Dimerisierungsprodukt sind die δ -Methoxyseitenketten erhalten geblieben. Mit Carbonylreagentien trat Reaktion ein, kristallisierte Derivate konnten allerdings nicht erhalten werden. Die Anwesenheit einer Ketogruppe folgt aus dem in Fig. 1 wiedergegebenen Absorptionsspektrum, welches ein für $>C=O$ -

Gruppen charakteristisches Maximum bei 2830 Å und $\log \epsilon = 2,10$ zeigt. Im gleichen Sinne spricht die intensive, rotviolette Färbung, welche der C_{18} -Körper wie auch die Ausgangsverbindung XVII in verdünnter alkoholischer Lauge mit Nitroprussidnatrium geben. Andererseits kann aber die in XVII vorhandene Gruppierung



in dem Reduktionsprodukt nicht mehr vorliegen, da ich sonst bei der Oxydation mit Wasserstoffperoxyd kein C_{18} -Sulfon, sondern ein stärker verändertes Abbauprodukt erhalten hätte. Vergl. die Wasserstoffperoxydoxydationen von XII und XVI. Die Farbreaktion mit Nitroprussidnatrium ist beim C_{18} -Sulfon orange und weniger intensiv.

Das Dimerisierungsprodukt liess sich nicht acetylieren; da auch die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerewitinoff* ein negatives Resultat zeitigte, ist das Fehlen einer Hydroxylgruppe erwiesen. Das vierte Sauerstoffatom muss daher unter Berücksichtigung der Summenformel $C_{18}H_{32}O_4S$ aetherartig gebunden sein.

Man darf ferner annehmen, dass bei der Bildung der C_{18} -Verbindung zwei Molekeln von XVII nicht in symmetrischer Weise miteinander reagierten, da sonst die Eliminierung nur eines Schwefelatoms unverständlich wäre.

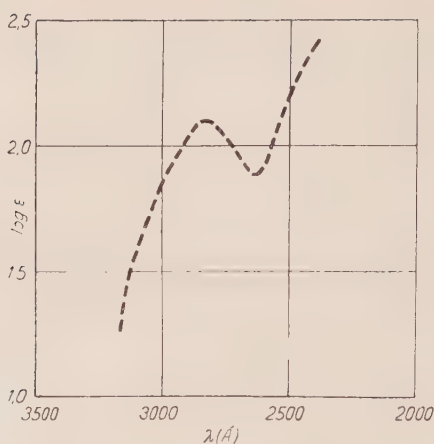
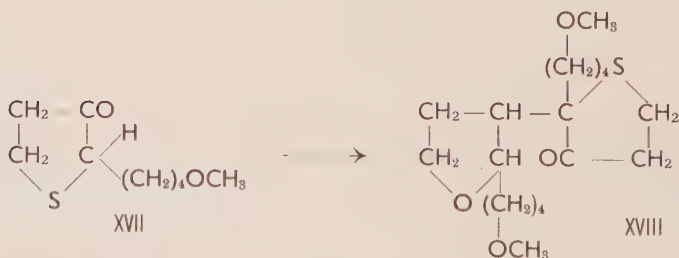


Fig. 1

Dimeres Reduktionsprodukt aus 2-(4'-Methoxybutyl)-thiophan-3-on
in Alkohol

Die Formel XVIII für das Reaktionsprodukt aus XVII vermag die oben geschilderten Befunde gut zu erklären, bewiesen ist sie aber nicht.



Bakteriologische Prüfungen

Von den im Verlaufe der oben beschriebenen Versuche dargestellten Verbindungen wurden die folgenden drei Substanzen auf ihre bakteriostatische Wirksamkeit geprüft:

- 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan-3-on (XII),
- 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan (XIII),
- 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan-1,1-dioxyd (XIV).

Im Plattentest gegen Streptococcen, Pneumococcen, *Bacterium coli* und *Pyococcus aureus* erwies sich bei einer Konzentration der Versuchslösungen von 2 g/lit einzig XIII in geringem Masse als wirksam und zwar nur gegenüber Streptococcen.

An Tuberkelbacillen wurden Wachstumshehmversuche in *Dubos*-Nährböden durchgeführt, die die zu prüfenden Substanzen in verschiedenen Konzentrationen enthielten. Auch hier war nur die Verbindung XIII, die ihrer Konstitution nach der Hydnocarpussäure am nächsten steht, wirksam. Die Grenzkonzentration von XIII, bei der eben noch ein eindeutiger Wachstumshehm-effekt eintrat, betrug 0,1 g/lit. XII und XIV waren bei den in den Versuchen angewandten Höchstkonzentrationen von 0,2 g/lit. noch nicht wirksam.

Herrn Prof. Dr. A. Grumbach vom Hygiene-Institut der Universität Zürich, der die Freundlichkeit hatte, die bakteriologischen Untersuchungen an den drei genannten Verbindungen für mich auszuführen, spreche ich an dieser Stelle meinen besten Dank aus.

Experimenteller Teil

1. β -Mercapto-propionsäuremethylester

19,2 g β -Mercaptopropionsäure wurden in 192 cm³ absolutem Methanol gelöst, 3,8 cm³ konzentrierte Schwefelsäure zugegeben und die Mischung unter Durchleiten von Kohlendioxyd 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann gab man 6,1 g Natriumhydrogenkarbonat zu und destillierte den Methanolüberschuss unter leichtem Unterdruck über eine *Widmer*-Kolonne ab. Der Rückstand wurde mit peroxydfreiem Aether und eiskaltem Wasser versetzt, die wässrige Schicht abgetrennt und noch dreimal mit Aether ausgeschüttelt. Die vereinigten Aetherextrakte wurden mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogenkarbonat und gesättigter Kochsalzlösung mehrmals gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Aethers destillierte man den Rückstand über einen *Widmer*-Aufsatz in Kohlendioxyd-Atmosphäre. Man erhielt 15,2 g (70% d. Th.) β -Mercapto-propionsäuremethylester vom Sdp. 67—68°/20 mm.

2. α -Brombrassylsäure-dimethylester (IX)

18 g Brassylsäure (VI) (Smp. 111°), durch Oxydation von Erucasäure hergestellt,²⁶ wurden mit 19,5 g Thionylchlorid und 19,5 g Chloroform übergossen und auf dem Wasserbad am Rück-

flussskühler bis zur Beendigung der Gasentwicklung (1 Stunde) erhitzt. Nach tropfenweiser Zugabe von 12,8 g Brom zur eisgekühlten Lösung des Säurechlorids VII erhitzte man solange am Rückflussskühler, bis die Braunfärbung der Lösung verschwunden war (3—4 Stunden). Nach Kühlung auf Raumtemperatur wurden 20 cm³ absolutes Methanol unter Umschütteln so zuge-
tropft, dass dauernd leichter Rückfluss stattfand. Schliesslich wurde noch 15 Minuten kräftig unter Rückfluss gekocht, worauf die Salzsäureentwicklung beendet war. Das Reaktionsgemisch verdünnte man hierauf mit Aether, wusch mehrmals mit Wasser, destillierte das Lösungsmittel ab und fraktionierte den Rückstand im Hochvakuum. Neben 5,7 g Vorlauf, bestehend aus Brassylsäuredimethylester, liessen sich 13,0 g (50,2% d. Th.) α -Brombrassylsäure-dimethylester vom Sdp. 150—170°/0,07 mm als schwach opaleszente, gelbliche Flüssigkeit erhalten. Vor der Weiterverarbeitung wurde der α -Brombrassylsäure-dimethylester nochmals im Hochvakuum destilliert, Sdp. 145—152°/0,03 mm. Das Produkt enthielt, wie aus der Brombestimmung hervorgeht, noch eine geringe Menge des Brassylsäuredimethylesters, was aber die weitere Verarbeitung nicht störte.

C₁₅H₂₇O₄Br (351,13)

Ber.	Br	22,76 %
Gef.	Br	20,36 %

In etwas besserer Ausbeute, aber umständlicher konnte der α -Brombrassylsäure-dimethylester auch auf dem folgenden Weg erhalten werden: Brassylsäuredimethylester wurde partiell zum Monoester verseift,²⁸ dieser mit Thionylchlorid in das Monoestersäurechlorid umgewandelt, welches bromiert und verestert den α -Brombrassylsäure-dimethylester in 63-proz. Ausbeute (bezogen auf Brassylsäuremonomethylester) lieferte.

3. Sulfid-(α -brassylsäuredimethylester)- (β -propionsäuremethylester) (X)

Unter völligem Ausschluss von Feuchtigkeit und Durchleiten von reinem Stickstoff wurden zu einer eisgekühlten Lösung von 1,26 g Natrium in 25 cm³ absolutem Methanol 7,9 g β -Mercaptopropionsäuremethylester in 5 cm³ absolutem Methanol zuge-
tropft. Unter Kühlung auf —20° liess man dann 19,3 g α -Brombrassylsäuredimethylester in 20 cm³ absolutem Methanol unter Rühren tropfenweise zufließen. Nach vierstündigem Verrühren in der Kältemischung wurde die Reaktion durch einstündiges Erhitzen

²⁸) L. Ruzicka, M. Stoll, Helv. 16, 493 (1933).

zur Siedetemperatur zu Ende gebracht. Alle folgenden Operationen wurden soweit als möglich in Kohlendioxyd-Atmosphäre durchgeführt. Das Reaktionsgemisch vom $p_H \sim 8$ wurde durch Zugabe von wenigen Tropfen verdünnter Salzsäure neutral gestellt und dann im Vakuum vom Methylalkohol befreit. Den Rückstand nahm man in peroxydfreiem Aether und wenig Wasser auf, wusch die aetherische Schicht mit gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Aethers wurde der ölige Rückstand zunächst im Wasserstrahlvakuum vom überschüssigen β -Mercapto-propionsäuremethylester befreit und schliesslich im Hochvakuum in einer Kugelhöhre destilliert. Ausbeute 17,8 g vom Sdp. 160—170°/0,03 mm. Zur Weiterverwendung habe ich den Sulfid-(α -brassyssäuredimethylester)-(β -propionsäuremethylester) nochmals im Hochvakuum in einer Kugelhöhre destilliert, Sdp. 168—173°/0,03 mm, 16,75 g (78,2 % d. Th.), schwach gelblich gefärbtes Oel.

Zur Analyse wurde eine Probe nochmals in einer Kugelhöhre fraktioniert.

$C_{19}H_{34}O_6S$ (390,33)

Ber.	C 58,41	H 8,78 %
Gef.	C 58,86	H 8,59 %

4. Sulfid-(α -brassyssäure)-(β -propionsäure) (Xa)

1 g des Esters X wurde mit 1 g Natriumhydroxyd in 10 cm³ Aethanol und 5 cm³ Wasser im Stickstoffstrom auf dem Wasserbad verseift. Der Alkohol wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Aether extrahiert. Aus der getrockneten aetherischen Lösung konnten nach dem Abdestillieren des Aethers 0,7 g rohe Tricarbonsäure gewonnen werden. Die rohe Sulfid-(α -brassyssäure)-(β -propionsäure), aus Aether-Petrolaether und Methanol-Wasser bis zur Konstanz des Schmelzpunktes umkristallisiert, schmolz bei 83°.

$C_{16}H_{28}O_6S$ (348,28)

Ber.	C 55,13	H 8,10	S 9,21 %
Gef.	C 55,20	H 8,05	S 8,69 %
	C 54,95	H 8,11 %	

5. 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan-3-on (XII)

Zu amorphem Natriumaethylat, zubereitet aus 2,0 g Natrium und 4,0 g Aethylalkohol in 50 cm³ wasserfreiem Toluol, liess man unter Feuchtigkeitsausschluss, Rühren und Durchleiten von reinem Stickstoff 16,95 g Tricarbonsäureester X in 10 cm³ Toluol

innerhalb 45 Minuten zutropfen. Nach je dreistündigem Verrühren bei 50° und bei 60° wurde die braune Lösung mit 60 g Eiswasser und 6,2 g Eisessig versetzt und mit Aether mehrmals ausgeschüttelt. Der Aetherextrakt wurde mit eiskalter, gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abdestillieren des Aethers verbleibende ölige Rückstand von Ketoester XI zersetzte sich bei der Destillation im Hochvakuum und wurde daher ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Er gab mit Eisen-(III)-chlorid in alkoholischer Lösung eine tief rotviolette Färbung.

Zur Verseifung und Decarboxylierung habe ich 15,8 g des rohen Ketoesters XI mit 40 cm³ Wasser, 40 cm³ Eisessig und 8 cm³ konzentrierter Schwefelsäure unter Durchleiten von Stickstoff 4½ Stunden am Rückflusskühler gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit 15,9 g wasserfreiem Natriumkarbonat versetzt, die Essigsäure durch Abdestillieren im Vakuum entfernt, und der Rückstand mit Aether ausgeschüttelt. Die aetherische Lösung konnte durch mehrmaliges Waschen mit gesättigter Natriumchloridlösung von Essigsäureresten befreit werden. Zur Trennung der entstandenen Ketosäure XII von alkaliunlöslichen Begleitstoffen habe ich den gewaschenen Aetherextrakt dreimal mit je 25 cm³ 2-n Natronlauge ausgeschüttelt. Im Aether blieben die alkaliunlöslichen Anteile der Reaktionsprodukte zurück, deren Aufarbeitung und Identifizierung unten beschrieben wird. Die alkalischen Waschlösungen versetzte man sofort mit der äquivalenten Menge verdünnter Salzsäure und schüttelte mit Aether aus. Nach dem Waschen der aetherischen Lösung mit gesättigter Natriumchloridlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Aethers wurde das erhaltene Rohprodukt aus Aether-Petrolaether umkristallisiert. Ausbeute 9,8 g 2-(ω-Carboxy-n-decyl)-thiophan-3-on, Smp. 69°. Zur weiteren Reinigung wurde die einmal umkristallisierte Säure im Hochvakuum in einer Kugelhöhre im Luftbad destilliert. Ausbeute 8,3 g (68% d. Th.), Sdp. 178—185°/0,03 mm, Smp. 70—71°, nebst geringem Vorlauf und beträchtlichem Rückstand, der von Zersetzungen beim Destillieren herrührte. Eine Probe des Destillates habe ich bis zur Konstanz des Schmelzpunktes aus Aether-Petrolaether und Methanol-Wasser umkristallisiert, Smp. 72—72,5°.

Die farblosen Kristalle färben sich bei längerem Stehen an der Luft leicht gelblich. In verdünnter, alkalischer Lösung erhielt man mit Natriumnitroprussidlösung eine intensiv rotviolette, aber wenig beständige Färbung.

C₁₅H₂₆O₃S (286,26)

Ber.	C 62,88	H 9,15	S 11,20 %
Gef.	C 62,66	H 9,07	S 10,55 %

2-(ω-Carboxy-n-decyl)-thiophan-3-on-semicarbazon

Aus einer alkoholischen Lösung der Ketocarbonsäure XII wurde in üblicher Weise mit einer konzentrierten, wässerigen Lösung von gleichen Teilen Semicarbazidhydrochlorid und Kaliumacetat das Semicarbazon bereitet, welches nach zweimaligem Umkristallisieren aus Dioxan-Petrolaether bei 153—153,5° schmolz.

$C_{16}H_{29}O_3N_3S$ (343,31)	Ber.	N 12,24 %
	Gef.	N 12,53 %

Oxydation des 2-(ω-Carboxy-n-decyl)-thiophan-3-ons

0,5 g der Ketocarbonsäure XII habe ich mit 2,0 cm³ reinem Eisessig und 0,5 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 20 Minuten wurden nochmals 0,5 cm³ und nach weiteren 20 Minuten noch 0,2 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd zugesetzt und wieder 20 Minuten erwärmt. Gesamtreaktionsdauer: 1 Stunde. Beim Abkühlen fiel ein farbloser Niederschlag aus. Zur völligen Ausfällung wurden 7,5 cm³ Wasser zugesetzt. Den abgesaugten, mit Wasser nachgewaschenen und schliesslich über festem Kaliumhydroxyd getrockneten Niederschlag kristallisierte man bis zur Konstanz des Schmelzpunktes aus Aceton, dem wenig Petrolaether zugesetzt war, um. Smp. 127°, farblose Kristalle.

Im Gemisch mit authentischer 1,10-Decandicarbonsäure (Smp. 126,5—127°) trat keine Schmelzpunktserniedrigung ein.

$C_{12}H_{22}O_4$ (230,17)	Ber.	C 62,56	H 9,63 %
	Gef.	C 62,67	H 9,39 %

Aufarbeitung der in Alkalien unlöslichen Begleitstoffe

Die aetherische Lösung, aus der die Ketocarbonsäure XII durch Ausschütteln mit 2-n Natronlauge entfernt worden war, wurde eingedampft. Es blieben 1,9 g eines gelben Oeles zurück, das rasch erstarrte. Die schmierige Kristallmasse kristallisierte man zweimal aus Aethanol um und destillierte sie dann im Hochvakuum in einer Kugelhöhre. Sdp. 138—145°/0,03 mm, Smp. 45,5°, farblose Kristalle. Zur Analyse wurde die Verbindung nochmals im Hochvakuum destilliert. Die Analysenwerte stimmen für ein 2-(n-Tetradecyl)-thiophan-3-on (XVI).

$C_{18}H_{34}OS$ (298,33)	Ber.	C 72,40	H 11,49	S 10,75 %
	Gef.	C 72,63	H 11,46	S 10,69 %

2-(n-Tetradecyl)-thiophan-3-on-semicarbazon

Das in üblicher Weise hergestellte Semicarbazon wurde nach gründlichem Waschen mit Wasser und Aether zweimal aus absolutem Aethanol umkristallisiert und schmolz dann bei 158°.

C ₁₉ H ₃₇ ON ₃ S (355,37)	Ber.	C 64,16	H 10,49	N 11,83 %
	Gef.	C 64,69	H 10,09	N 11,94 %

Oxydation des

2-(n-Tetradecyl)-thiophan-3-ons

Eine Lösung von 0,2 g XVI in 1,6 cm³ Eisessig versetzte man mit 0,2 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd und erwärmte auf dem Wasserbad 20 Minuten. Dann wurden wieder 0,2 cm³ Wasserstoffperoxyd zugesetzt und nach weiteren 20 Minuten nochmals 0,2 cm³. Nachdem man im ganzen 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt hatte, verdünnte man mit 8 cm³ Wasser und nutschte ab. Das erhaltene Oxydationsprodukt wurde bis zur Konstanz des Schmelzpunktes aus Aceton umkristallisiert und vor der Analyse im Wasserstrahlvakuum in einer Kugelhöhre destilliert, Sdp. 185—193°/11 mm, Smp. 52°, farblose, blättrige Kristallmasse. Analysenwerte und Schmelzpunkt stimmen für Pentadecansäure (Lit. Smp. 51° und 53°). Die Mischschmelzprobe mit der bei gleicher Temperatur schmelzenden Myristinsäure (Smp. 53°) gab eine Schmelzpunktserniedrigung von 6,5°.

C ₁₅ H ₃₀ O ₂ (242,23)	Ber.	C 74,31	H 12,48 %
	Gef.	C 74,49	H 12,57 %

6. 2-(ω-Carboxy-n-decyl)-thiophan (XIII)

Zu 2,7 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 17,5 cm³ Diaethylenglykol, wurden 3,5 g der Ketocarbonsäure XII und 1,75 cm³ 85-proz. Hydrazinhydrat gegeben. Unter Durchleiten von reinem Stickstoff erwärmte man die gelbe Lösung im Oelbad unter Rückfluss auf 165—170°. Nach einer Stunde wurde der Kühler entfernt und überschüssiges Hydrazinhydrat und Wasser solange abgedampft, bis bei einer Oelbadtemperatur von 205° die Temperatur in der Reaktionsmischung auf 195—200° gestiegen war, worauf bei dieser Innentemperatur weitere 4 Stunden erhitzt wurde. Nach Abkühlung verdünnte man mit 25 cm³ Wasser, setzte bis zur Blaufärbung von Kongopapier Salzsäure zu und schüttelte mit Aether aus. Die aetherische Lösung wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und der nach dem Abdestillieren des Aethers verbliebene Rückstand im

Hochvakuum in einer Kugelhöhre destilliert. Nach wenig Vorlauf ging die Hauptmenge bei 160—165°/0,02 mm als in der Kälte erstarrendes Oel über. Ausbeute 2,32 g. Aus dem grösstenteils kristallisierenden Vorlauf konnten durch Umkristallisieren aus Petrolaether nochmals 0,2 g der Säure XIII erhalten werden. Gesamtausbeute 2,52 g 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan (75,7% d. Th.), Smp. 60—62,5°. Durch Umkristallisieren aus Aether-Petrolaether oder Aceton erhielt ich die Verbindung in blättchenförmigen Kristallen vom Smp. 65,5°.

$C_{15}H_{28}O_2S$ (272,27)	Ber.	C 66,11	H 10,36	S 11,78 %
	Gef.	C 65,80	H 10,44	S 11,55 %

2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan-1,1-dioxyd (XIV)

0,3 g der Carbonsäure XIII wurden mit 1,2 cm³ Eisessig und 0,3 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd auf dem Wasserbad erwärmt. Nach 20 Minuten wurden nochmals 0,3 cm³, nach weiteren 20 Minuten noch 0,15 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd zugegeben. Nach der letzten Zugabe erwärmte man noch 20 Minuten weiter. Beim Abkühlen schied sich ein wenig festes Sulfon aus. Die Ausfällung liess sich durch Zugabe von 8 cm³ Wasser vervollständigen. Nach dem Absaugen des Niederschlags, Waschen mit Wasser und Trocknen über festem Kaliumhydroxyd erhielt man 0,26 g 2-(ω -Carboxy-n-decyl)-thiophan-1,1-dioxyd, Smp. 77—77,5°. Es schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Petrolaether bei 78°.

$C_{15}H_{28}O_4S$ (304,27)	Ber.	C 59,16	H 9,28 %
	Gef.	C 59,36	H 9,37 %

7. 2-(ω -Carboxy-n-undecyl)-thiophan (XV)

Zur Darstellung des Säurechlorids der Carbonsäure XIII wurden 1,75 g XIII mit 1,75 g Thionylchlorid und 2 cm³ Chloroform im Wasserbad auf 35—40° erwärmt, bis nach etwa 3 Stunden die Gasentwicklung völlig beendet war. Die Reaktionsmischung war dunkelgrün gefärbt. Der Ueberschuss an Thionylchlorid wurde im Vakuum abdestilliert und ein eventuell noch zurückgehaltener Rest durch dreimalige Vakuumdestillation mit wenig absolutem Benzol entfernt. Nach Verdünnung mit 15 cm³ absolutem Aether liess man das Säurechlorid unter Rühren zu einer eisgekühlten Diazomethanolösung langsam zutropfen, rührte die Mischung noch 2 Stunden bei 0° und liess sie dann 15 Stunden im Kühlraum bei —15° stehen. Nun wurde der Aether im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 20 cm³ absolutem Methanol aufgenommen, mit einer Suspension von 0,17 g frisch ge-

fälltem Silberoxyd in 4 cm³ absolutem Methanol versetzt und zuerst 1/2 Stunde auf 50° erwärmt und schliesslich noch 1 Stunde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Durch Filtration entfernte man hierauf das Silberoxyd, destillierte den Methanolüberschuss im Vakuum ab, löste den oeligen Rückstand in Aether und wusch die aetherische Lösung nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Natriumhydrogenkarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung. Das aus dem Aether gewonnene, gelbe Oel wurde im Hochvakuum in einer Kugelhöhre destilliert. Sdp. 140—150°/0,01 mm, beträchtlicher Rückstand.

Aus dem Destillat, das den Methylester der gewünschten Verbindung enthielt, wurden nach der Verseifung mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge 0,3 g (16,5% d. Th.) 2-(ω -Carboxy-n-undecyl)-thiophan gewonnen. Smp. 63°, nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton.

C ₁₆ H ₃₀ O ₂ S (286,29)	Ber.	C 67,06	H 10,56 %
	Gef.	C 67,13	H 10,72 %

8. Clemmensen-Reduktion von 2-(4'-Methoxybutyl)-thiophan-3-on

2,5 g der oben genannten Verbindung erhitzte man mit 6 g amalгамиierter Zinkwolle, 4 cm³ Toluol, 4 cm³ Wasser und 9 cm³ konzentrierter technischer Salzsäure 4 Stunden am Rückflusskühler. Danach fügte man 2,5 cm³ konzentrierte Salzsäure zu und setzte das Erhitzen weitere 4 Stunden fort. Diese Operation wurde nochmals wiederholt. Während des Kochens trat Abspaltung von Schwefelwasserstoff ein. Nach dem Erkalten wurde vom überschüssigen Zink abgegossen und mehrmals mit Aether ausgeschüttelt. Die mit Natriumhydrogenkarbonat- und Kochsalzlösung gewaschene Aetherlösung hinterliess nach dem Abdampfen, zuletzt im Vakuum, einen teilweise kristallisierten Rückstand. Zur Reinigung wurde aus Aether-Petrolaether umkristallisiert, mehrmals bei 170—180° (Luftbadtemperatur) und 0,02 mm destilliert und bis zur Konstanz des Schmelzpunktes 56—57° aus Aether-Petrolaether umgelöst. Ausbeute 25—30 % d. Th.

C ₁₈ H ₃₂ O ₄ S (344,31)	Ber.	C 62,73	H 9,37	S 9,31	OCH ₃ 18,02%
	Gef.	C 62,95	H 9,82	S 9,52	OCH ₃ 17,58%
		C 62,37	H 9,90	S 9,18%	

Die Substanz enthält keinen aktiven Wasserstoff.

Molekulargewichtsbestimmung: 1,194 mg Substanz in 104,37 mg Tetrabrommethan (Smp. 93,35°, K=81,06) gaben eine Schmelzpunktserniedrigung $\Delta T=2,35^\circ$ (Mittelwert). Daraus berechnet sich ein Molekulargewicht von 332.

Die Verbindung entfärbt in alkoholischer Lösung Jodlösung nicht; mit Natriumnitrit in Eisessig tritt keine Farbreaktion auf.

Die wässerig-alkoholische Lösung der Substanz gibt mit einem Tropfen Ammoniak und Natriumnitroprussidlösung keine Farbreaktion. Eine intensive, rotviolette Farbreaktion wird beobachtet, wenn statt des Ammoniaks 2-n Lauge zugefügt wird.

Sulfon der C₁₈-Verbindung

0,80 g der C₁₈-Verbindung oxydierte man, wie vorher beschrieben, mit Wasserstoffperoxyd. Nach dem Abkühlen wurde mit viel Aether versetzt und nach längerem Stehen das Sulfon abgesaugt. Sein Schmelzpunkt lag nach mehrmaligem Umlösen aus Aether bei 130°. Ausbeute 150 mg.

Mit Natriumnitroprussid trat in verdünnt alkoholischer Lösung bei Gegenwart von wenig Lauge Orangefärbung auf.

C₁₈H₃₂O₆S (376,31)

Ber.	C 57,40	H 8,57 %
Gef.	C 57,36	H 8,91 %
	C 57,89	H 8,75 %

II.

Über das γ -Bromcrotonaldehyddiacetat

Theoretischer Teil

Das γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat

Obwohl es nicht an Versuchen fehlte, Halogene in γ -Stellung in das Crotonaldehydmolekül einzuführen, war es bisher nicht gelungen, beständige, γ -substituierte Halogenderivate des Crotonaldehyds herzustellen, die dank ihrer Reaktionsfähigkeit wertvolle Ausgangsprodukte für Synthesen darstellen müssen.

Ziegler und seine Mitarbeiter,¹ die in ihrer eingehenden Arbeit über «die Halogenierung ungesättigter Substanzen in der Allylstellung» auch die Bromierung von Crotonaldehyd mittels N-Bromsuccinimid beschrieben haben, erhielten hierbei nur schwarze Zersetzungsprodukte, während das ebenfalls untersuchte Crotonaldehyd-diaethylacetal zwar Brom leicht aufnahm, aber offenbar kein eindeutiges Reaktionsprodukt lieferte, da die genannten Autoren alle Angaben über dessen Eigenschaften und Konstitution unterliessen. Auf dem Umweg über das 1-Aethoxy-butadien-(1,3) wurde inzwischen das γ -Bromcrotonaldehyd-diaethylacetal von Flaig² erhalten. Es erwies sich aber als so unbeständig, dass es sich bei Zimmertemperatur an der Luft schon nach kurzer Zeit zersetzte und auch bei -20° nur wenige Tage haltbar war. Auch das entsprechende Dimethylacetal, das ich auf einem weiter unten beschriebenen Weg zu gewinnen versuchte, war so empfindlich, dass auf seine Reindarstellung verzichtet werden musste.

Entgegen diesen am Crotonaldehyd selbst und an seinen Acetalen gemachten Erfahrungen fand ich, dass das γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat (II), das sich durch Bromierung von Crotonaldehyd-diacetat (I)³ mit N-Bromsuccinimid ohne Schwierigkeiten darstellen liess, bedeutend beständiger ist und sich unter Luftausschluss mehrere Monate unverändert aufbewahren lässt. Die Bromierungsreaktion in siedendem Tetrachlorkohlenstoff war unter Belichtung und gleichzeitigem Zusatz von Dibenzoylperoxyd schon in 1—1½ Stunden beendet und lieferte Ausbeuten bis zu 80 % der Theorie. γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat (II) ist ein schwach gelblich gefärbtes Oel, das sich im Hochvakuum un-

¹) A. 551, 80 (1942).

Ueber Bromierungen mit N-Bromsuccinimid vergl. auch Dissertation W. E. Leutenegger, Zürich 1949.

²) Chem. Abstr. 41, 6189 (1947), ref. aus Reichsamt Wirtschaftsausbau, Chem. Ber. Prüf. Nr. 093, (PB 52020) 1073 (1942).

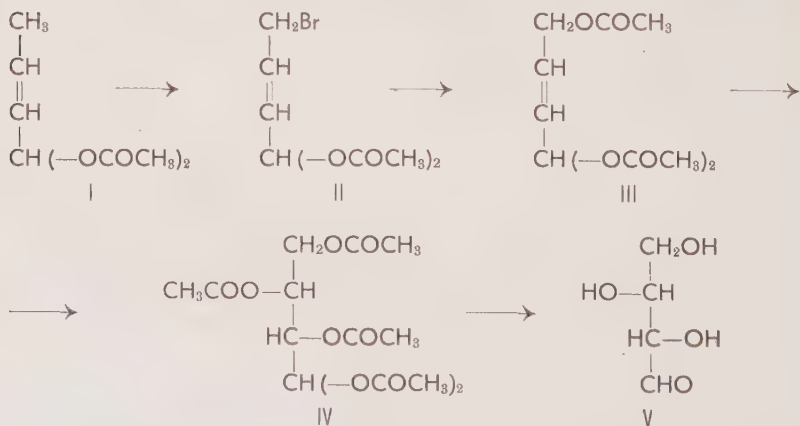
³) E. Späth, H. Schmid, Ber. 73, 248 (1940).

zersetzt destillieren lässt. Es reduziert heisse ammoniakalische Silbersalzlösung sofort und scheidet beim Erwärmen mit Silbernitratlösung reichlich Silberbromid ab. Diese Reaktionen beweisen mit den weiteren Umsetzungen, von denen in diesem Zusammenhang besonders die Synthesen der d,l-Threose und des Fumardialdehyds hervorgehoben seien, dass dem bromierten Diacetat die Konstitution II zukommen muss.

Die Synthese der d,l-Threose

Die einzige, in der Literatur bereits beschriebene Synthese, bei welcher d,l-Threose isoliert wurde, haben *Lake* und *Glattfeld*⁴ ausgearbeitet. Aus d,l-Threonsäure oder d,l-Threo-2,3-dioxy-4-chlor-buttersäure stellten sie d,l-Tribenzoyl-threonsäurechlorid her, reduzierten letzteres nach *Rosenmund* zur d,l-Tribenzoyl-threose und verseiften diese schliesslich zur d,l-Threose. In ähnlicher Weise erhielten sie aus dem d,l-Tribenzoyl-erythronechlorid die d,l-Tribenzoyl-erythrose. d,l-Erythrose selbst wurde schon früher von *Glattfeld* und *Kribben*⁵ synthetisiert.

Durch Austausch des Bromatoms gegen die Acetoxygruppe liess sich aus dem γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat (II) leicht das γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetat (III) gewinnen, welches sowohl mit Wasserstoffperoxyd-Osmiumtetroxyd, wie auch mit Kaliumpermanganat in α - und β -Stellung hydroxyliert werden konnte. Damit bot sich die Möglichkeit zu einer neuen Synthese der d,l-Threose, die auf dem folgenden Weg verwirklicht wurde:



⁴) J. Am. Chem. Soc. 66, 1091 (1944).

⁵) J. Am. Chem. Soc. 61, 1720 (1939).

γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat (II) setzte ich mit Kalium- oder Silberacetat in Eisessig mit 67-proz. Ausbeute zum γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetat (III) um. In etwas kleinerer Ausbeute liess sich der Ersatz des Bromatoms auch mit einem grossen Ueberschuss von Silberacetat in siedendem, absolutem Benzol bewerkstelligen. Die Acetoxyverbindung III wurde nach den Angaben von *Milas* und *Sussman*⁶ mit Wasserstoffperoxyd-Osmiumtetroxyd in tertiärem Butylalkohol oxydiert, und das rohe Reaktionsprodukt mit Essigsäureanhydrid-Pyridin acetyliert. In 47-proz. Ausbeute entstand dabei die bei 115—122°/0,005 mm im Kugelrohr destillierende d,l-Pentaacetyl-threose (IV). In sehr geringer Menge fiel in dieser Reaktionsstufe ein kristallisiertes Nebenprodukt an, das bei 146,5° schmolz. Seine Summenformel $C_{12}H_{16}O_8$ entspricht einer gegenüber der d,l-Pentaacetyl-threose (IV) um ein Mol Essigsäure ärmeren Verbindung. Die farblosen Kristalle reduzierten heisse ammoniakalische Silbersalzlösung und heisse *Fehling'sche* Lösung kräftig, wiesen also die Aldehydgruppierung immer noch auf. Zu einer genaueren Abklärung der Konstitution stand aber zu wenig Material zur Verfügung.

Die d,l-Pentaacetyl-threose (IV), die ich nicht in kristallisierter Form erhalten konnte, wurde mit einer 2-proz. Natrium-methylatlösung bei —15° verseift, wobei ein schwach gelber Sirup anfiel, der leicht in Wasser löslich war und *Fehling'sche* und ammoniakalische Silbernitratlösung stark reduzierte. Aus seiner Reduktion mit *Raney-Nickel* zum d,l-Erythrit, der als Dibenzalverbindung vom Schmelzpunkt 220,5° gefasst wurde, ging hervor, dass es sich bei diesem Präparat zumindest im wesentlichen um die d,l-Threose (V) handelte.

Dieselbe Dibenzalverbindung entstand auch aus einem Tetrosesirup, den ich durch Oxydation des γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetats (III) mit Kaliumpermanganat in wässriger Lösung, Reinigung des Oxydationsproduktes als Pentaacetat (33% Ausbeute) und Verseifung mit Natriummethylat darstellte. Bei der Kaliumpermanganatoxydation in Aceton, die Verluste durch hydrolytische Abspaltung der Acetylreste von III ausschalten sollte, bildeten sich nur stärker veränderte Oxydationsprodukte.

Dass bei diesen Synthesen d,l-Threose, resp. d,l-Erythrit entstehen würden, war, wenn man eine cis-trans-Umlagerung bei der Bromierung von I zu II ausschliesst, von vornherein zu erwarten, da dem käuflichen, meist aus Aldol hergestellten Crotonaldehyd ausschliesslich⁷ oder doch zu mehr als 99%⁸ trans-Konfiguration zugeschrieben wird, und Aethylen-doppelbindungen

⁶) J. Am. Chem. Soc. 58, 1302 (1936).

⁷) W. G. Young, J. Am. Chem. Soc. 54, 2498 (1932).

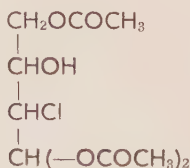
⁸) B. Gredy, L. Piaux, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 198, 1235 (1934).

durch mit Osmiumtetroxyd aktivierte Oxydationsmittel (Wasserstoffperoxyd, Silberchlorat u. a.) und durch Permanganate in der Regel in cis-Stellung hydroxyliert werden: So erhielten *Milas* und *Sussman*⁶ bei der Oxydation von Fumarsäure mit Wasserstoffperoxyd-Osmiumtetroxyd in tert. Butanol d,l-Weinsäure als Oxydationsprodukt. In derselben Richtung verläuft auch die seit langem bekannte Kaliumpermanganatoxydation der Fumarsäure.

Braun,⁹ der eingehende Untersuchungen über die Oxydation der Lückenbindung der Crotonsäuren und insbesondere auch der γ -Halogen-substituierten Crotonsäuren angestellt hat, zeigte, dass mit Osmiumtetroxyd aktivierte Chlorate Crotonsäure (trans-Form) zu d,l-Threo- α,β -dioxybuttersäure oxydieren, während Isocrotonsäure (cis-Form) mit den gleichen Oxydationsmitteln zur d,l-Erythro- α,β -dioxybuttersäure oxydiert wird. *Fittig* und *Kochs*¹⁰ oxydierten Crotonsäure mit Kalium- oder Bariumpermanganat ebenfalls zur d,l-Threo- α,β -dioxybuttersäure.

Leider gelang es nicht, mit Phtalmonopersäure oder Acetopersäure Epoxyde des γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetats (III) herzustellen, die — entsprechend dem Verhalten der Crotonsäure bei der Persäureoxydation⁹ — durch trans-Aufspaltung zu Derivaten der d,l-Erythrose geführt hätten.

Schliesslich konnte an das γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetat (III) in wässrig-methylalkoholischer Lösung unterchlorige Säure angelagert werden. Es entstand in 43-proz. Ausbeute das 4-Acetoxy-3-oxy-2-chlorbutanal-diacetat (VI), das allerdings nicht ganz analysenrein erhalten wurde, da es bei der Destillation im Hochvakuum Wasser abspaltete.



VI

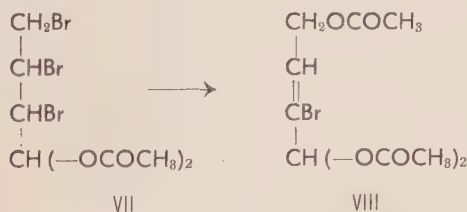
Versuche zur Verwendung des Chlorhydrins VI für die Synthese der d,l-Erythrose scheiterten an den Schwierigkeiten, die der Ersatz des Halogenatoms durch eine Oxy- oder Acetoxygruppe bereitete.

⁹⁾ J. Am. Chem. Soc. 51, 228 (1929); 52, 3176 (1930).

¹⁰⁾ A. 268, 7 (1892).

Die Anlagerung von Brom an das γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat

Die Addition von Brom an die Doppelbindung des γ -Bromcrotonaldehyd-diacetats (II) führte zu zwei verschiedenen Reaktionsprodukten. Wurde ein Mol Brom in Tetrachlorkohlenstoff bei -15 bis -20° an II angelagert, so entstand ein sehr viskoses, schwach gelb gefärbtes Oel, das auch bei -80° nicht zur Kristallisation zu bringen war und schon bei Raumtemperatur Bromwasserstoff abspaltete und allmählich verharzte. Ein durch mehrfaches Umfällen aus Aether-Petrolaether roh gereinigtes Präparat gab Analysenwerte, die annähernd auf ein 2,3,4-Tribrombutanal-diacetat stimmten. Nahm man die Bromanlagerung bei $35-40^\circ$ vor, so wurde in 27-proz. Ausbeute ein kristallisiertes 2,3,4-Tribrombutanal-diacetat (VII) vom Schmelzpunkt 106° erhalten, das weder beim Schmelzen noch bei kurzem Aufkochen mit Wasser merkliche Mengen Bromwasserstoff abspaltete. Daneben entstand wieder das oben erwähnte, sehr unbeständige Oel. Die Bromaddition in siedendem Tetrachlorkohlenstoff liess die Ausbeute an kristallisiertem Tribromderivat VII wieder auf 11% zurückgehen. Das Auftreten der zwei Bromierungsprodukte ist wohl auf die verschiedene räumliche Anlagerung des Halogens an die Doppelbindung von II zurückzuführen.



Die Tribromverbindung VII ging beim Erhitzen mit Kaliumacetat in Eisessig in ein Monoacetoxy-crotonaldehyd-diacetat über, das noch ein Atom Brom enthielt. Da wie etwa beim 2,3-Dibrom-butanal¹¹ oder bei der 2,3-Dibrombuttersäure¹² das β -ständige Halogenatom unter Bildung einer Doppelbindung zwischen den C-Atomen 2 und 3 als Halogenwasserstoff am leichtesten abgespalten wird, darf dem Reaktionsprodukt die Konstitution des γ -Acetoxy- α -bromcrotonaldehyd-diacetats (VIII) zugeschrieben werden. Das durch die entstandene Doppelbindung

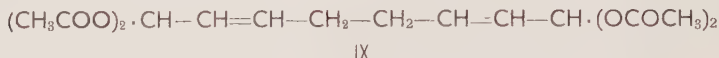
¹¹⁾ P. L. Viguier, C. R. 150, 1431 (1910).

¹²⁾ C. Kolbe, J. prakt. (2) 25, 394 (1883); A. Michael, G. M. Browne, J. prakt. (2) 35, 257 (1887) u. a.

aktivierte γ -Bromatom ist demnach durch die Acetoxygruppe ersetzt worden, während das reaktionsträge α -Bromatom an der Doppelbindung erhalten blieb.

Die Darstellung des Octadien-(2,6)-dial-(1,8)-tetraacetats

Durch Entzug von Brom mittels «molekularem» Silber liessen sich zwei Moleküle γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat (II) in wechselnder Ausbeute (23—65 % d. Th.) zum Octadien-(2,6)-dial-(1,8)-tetraacetat (IX) kondensieren.



Das durch saure Verseifung erhaltene freie Octadien-(2,6)-dial-(1,8) war sehr unbeständig; sein gelblich gefärbtes Disemicarbazon schmolz unter Zersetzung bei 214—215°. Bei der katalytischen Hydrierung der beiden Doppelbindungen des Tetraacetats IX wurden auch die Aldehyddiacetat-Gruppierungen angegriffen. Es entstand kein einheitliches Hydrierungsprodukt.

Ueber einige Derivate des Fumardialdehyds

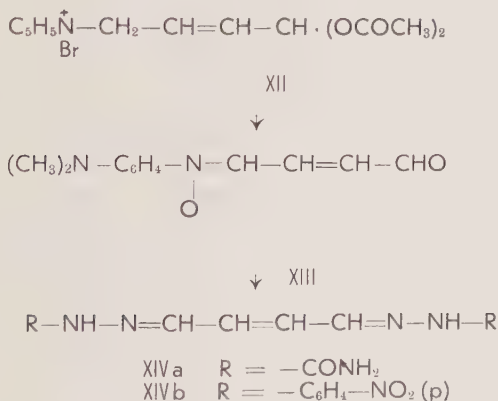
F. Kröhnke¹³ hat eine Methode beschrieben, nach der es möglich ist, Halogenverbindungen, die die Gruppierung X oder XI tragen, in die entsprechenden Aldehyde überzuführen.



Die Halogenverbindungen werden mit Pyridin in Pyridiniumsalze verwandelt, welche beim Umsatz mit aromatischen Nitrosoverbindungen in alkalischer Lösung Nitrone liefern. Die Nitrone lassen sich mit verdünnten Säuren in die freien Aldehyde spalten, oder werden mit Carbonylreagenzien direkt zu Derivaten der erwarteten Aldehyde umgesetzt.

¹³⁾ F. Kröhnke, E. Börner, Ber. 69, 2006 (1936),
F. Kröhnke, Ber. 71, 2583 (1938),
F. Kröhnke, H. Schmeiss, Ber. 72, 440 (1939).

Aus dem γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat (II), das die Gruppierung XI enthält, habe ich nach diesem Verfahren über das Pyridiniumsalz XII (Schmelzpunkt 142,5—143,5°) das rote Nitron XIII vom Schmelzpunkt 166—166,5° erhalten, wobei unter dem Einfluss des zur Kondensation benötigten Alkalis gleichzeitig die beiden Acetylgruppen abgespalten wurden. Die Ausbeuten in dieser Reaktionsstufe lagen in mehreren Versuchen durchwegs zwischen 20 und 30 %. Eine Erhöhung durch Variation der zugesetzten Alkalimengen konnte nicht erreicht werden. Wegen der zu erwartenden Unbeständigkeit des freien Buten-(2)-dials-(1,4) stellte ich durch Umsetzung des Nitrons XIII mit Carbonylreagenzien direkt Derivate dieses Dialdehyds her. Ich erhielt so das gut kristallisierende Disemicarbazon (XIVa) (Schmelzpunkt 257°) und das Di-p-nitrophenylhydrazon (XIVb) (Schmelzpunkt 218°). Das entsprechende Diphenylhydrazon liess sich leider nicht ganz analysenrein gewinnen.



Da dem γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat (II), wie sich aus der Synthese der d,l-Threose ergab, zweifellos fumaroide Struktur zukommt, darf man annehmen, dass XIVa und XIVb Derivate des Fumardialdehyds darstellen. Fumardialdehyd ist bisher in der Literatur nicht beschrieben. Einzig Wohl und Mylo¹⁴ sprechen auf Grund ihrer Arbeit über den Maleindialdehyd ein von Marquis¹⁵ aus Furan hergestelltes «Maleindialdehyd-bisphenylhydrazon» als Abkömmling des Fumardialdehyds an. Schmelzpunkt und Farbe des Marquis'schen Bisphenylhydrazons (Schmelzpunkt

¹⁴) Ber. 45, 1746 (1912).

¹⁵) A. chim. (8) 4, 216 (1905).

236—237°, gelb) weichen aber stark von den entsprechenden Daten meines — allerdings nicht völlig analysenreinen — Buten-(2)-dial-(1,4)-bisphenylhydrazons (Schmelzpunkt 148—149,5°, zinnoberrot) ab. Es ist möglich, dass diese Unstimmigkeiten durch räumliche Isomerien an den beiden Stickstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen bedingt sind.

Weitere Versuche mit γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat

Nach den Untersuchungen von Ziegler¹⁶ eignen sich γ -Bromcrotonsäure-ester unter einigen Einschränkungen sehr gut für *Reformatszky*-Kondensationen. Es lag nahe, das γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat (II) auch in dieser Richtung auf seine Eigenschaften zu prüfen. Mehrere Versuche, II bei Gegenwart von Zink mit Benzaldehyd oder Acetophenon umzusetzen, verliefen jedoch negativ. Das Zink wurde zwar zum grössten Teil verbraucht, ohne dass aber die Carbonylverbindungen wesentlich angegriffen wurden. Nur in einem einzigen Fall erhielt ich mit Benzaldehyd in weniger als 5% Ausbeute das erwartete 5-Phenyl-5-oxy-penten-(2)-al-(1)-diacetat.

Ein Versuch, das γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat (II) in siedendem, absolutem Methanol mit einer Spur konzentrierter Schwefelsäure als Katalysator in das entsprechende Dimethylacetal umzuwandeln, lieferte ein zwischen 65 und 70°/12 mm unter leichter Zersetzung destillierendes Öl von stechendem Geruch. Es enthielt leicht abspaltbares Brom und reduzierte heisse ammoniakalische Silbernitratlösung. Der Bromgehalt entsprach annähernd dem für das γ -Bromcrotonaldehyd-dimethylacetal berechneten Wert, doch konnte wegen der allmählichen Zersetzung beim Destillieren kein reineres Produkt erhalten werden.

Liess man γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat (II) in verschiedenen Lösungsmitteln mit Ammoniak reagieren, so trat Geruch nach Pyrrol auf. Ein in konzentrierte Salzsäure getauchter Fichtenspan wurde durch die Dämpfe rot angefärbt. Wägbare Mengen an Pyrrol konnte ich nicht isolieren, da die Hauptmenge des eingesetzten Diacetats II unter dem Einfluss des Ammoniaks verzehrte. Auch Reaktionen mit Methylamin, Anilin und β -Naphthylamin verliefen — zum Teil unter schlagartigen Zersetzungen der Reaktionsprodukte während der Destillation — erfolglos.

¹⁶⁾ K. Ziegler, W. Schumann, E. Winkelmann, A. 551, 120 (1942).

Experimenteller Teil

1. γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat (II)

86,2 g Crotonaldehyd-diacetat³ und 88 g fein pulverisiertes und gut getrocknetes N-Bromsuccinimid wurden in 220 cm³ absolutes Tetrachlorkohlenstoff am Rückflusskühler unter Feuchtigkeitsschluss und Belichtung mit starken Glühlampen zum Sieden erhitzt. Bei Siedeeintritt setzte man eine Spatelspitze Dibenzoylperoxyd zu, worauf sofort verstärktes Aufschäumen eintrat, das etwa 15 Minuten anhielt. Nach 1½-stündigem Erhitzen war alles Bromsuccinimid umgesetzt (Probe mit Kaliumjodid-Stärke-Papier nur noch schwach positiv). Die Reaktionsmischung wurde nun 2 Stunden lang auf 0° abgekühlt, dann filtrierte man vom ungelösten Succinimid ab, verjagte das Lösungsmittel im Vakuum und destillierte den Rückstand im Hochvakuum aus einem Claisen-Kolben, der mit einem kurzen Vigreux-Aufsatz versehen war. Bis 85°/0,02 mm wurde ein Vorlauf von unverändertem Crotonaldehyd-diacetat abgetrennt, dann destillierte die Hauptmenge des γ -Bromcrotonaldehyd-diacetats bei 90—94°/0,02 mm über. Ausbeute 100 g (79,5 % d. Th.), schwach gelblich gefärbtes Oel, das heisse ammoniakalische Silbersalzlösung kräftig reduziert; beim Erhitzen mit verdünnter Silbernitratlösung starke Silberbromidabscheidung; zersetzt sich beim Aufbewahren an der Luft allmählich unter Braunfärbung, in evakuierten Ampullen jedoch mehrere Monate unverändert haltbar.

C ₈ H ₁₁ O ₄ Br (251,01)	Ber.	C 38,25	H 4,42	Br 31,84 %
	Gef.	C 38,24	H 4,61	Br 32,77 %

2. γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetat (III)

25 g γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat und 14,7 g wasserfreies, frisch geschmolzenes Kaliumacetat erhitzte man in 25 cm³ reinem Eisessig unter gelegentlichem Umschütteln im Oelbad auf 120 bis 125°. Die Ausscheidung von Kaliumbromid setzte schon nach wenigen Minuten ein und die ursprünglich farblose Lösung wurde allmählich braunrot. Nach 45 Minuten war die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0° abgekühlt, mit 125 cm³ Eiswasser versetzt und mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherextrakte schüttelte man zur Entfernung der Essigsäure dreimal mit je 50 cm³ eiskalter, 8-proz. Sodalösung und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung aus und trocknete sie über Natriumsulfat. Das nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende braune Oel wurde im Hochvakuum aus einem mit einer

kurzen *Vigreux*-Kolonne versehenen *Claisen*-Kolben destilliert. Siedepunkt des γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetats 102—104°/0,01 mm, Ausbeute 15,5 g (67,7 % d. Th.), schwach gelb gefärbtes Oel. Nochmalige Destillation lieferte das reine, farblose Produkt.

$C_{10}H_{14}O_6$ (230,11)	Ber.	C 52,15	H 6,13 %
	Gef.	C 51,88	H 5,96 %

Das γ -Acetoxyderivat (III) wurde auch durch 10-stündiges Erhitzen des γ -Bromcrotonaldehyd-diacetats mit einem grossen Ueberschuss an Silberacetat in absolutem Benzol erhalten. Silberbromid und unverbrauchtes Silberacetat wurden nach der Reaktion abgenutscht, das Benzol im Vakuum abdestilliert und der oelige Rückstand im Hochvakuum fraktioniert. Ausbeute an γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetat 61 % d. Th.

3. d, l - Threose - pentaacetat (IV)

a) Oxydation mit Osmiumtetroxyd-Wasserstoffperoxyd

7 g γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetat, 30 cm³ einer 5,2-proz. Lösung von Wasserstoffperoxyd in tertiärem Butylalkohol⁶ und 2 cm³ einer 0,5-proz. Lösung von Osmiumtetroxyd in tertiärem Butylalkohol wurden bei 0° gemischt und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Unmittelbar nach der Zugabe der Osmiumtetroxydlösung färbte sich das Gemisch orangerot, nach einigen Tagen schlug die Farbe nach hellgelb und schliesslich nach braungelb um. Nach einer Woche war der durch Titration einer Probe des Reaktionsgemischs mit n/10 Natriumthiosulfatlösung ermittelte Gehalt an Wasserstoffperoxyd auf weniger als 5 % der eingesetzten Menge zurückgegangen, während er in einem gleichzeitig angesetzten Blindversuch noch immer 100 % betrug. Nun destillierte man das Butanol im Vakuum bei 35° ab und entfernte Spuren von Wasser aus dem öligen Rückstand durch zweimalige Vakuumdestillation mit je 10 cm³ absolutem Benzol.

Das so erhaltene Reaktionsprodukt (7,5 g) wurde mit 15 cm³ Essigsäureanhydrid und 15 cm³ trockenem Pyridin 24 Stunden bei Raumtemperatur und dann noch 18 Stunden bei 35° acetyliert. Hierauf destillierte man den Pyridin- und Essigsäureanhydridüberschuss soweit als möglich im Vakuum bei 30—35° ab, kühlte den Rückstand auf 0°, verdünnte mit Aether und versetzte mit 100 cm³ Eiswasser. Nach mehrmaligem Ausschütteln der wässrigen Schicht mit Aether wurden die vereinigten Aetherauszüge je zweimal mit 30 cm³ eiskalter, verdünnter Salzsäure, 30 cm³ eiskalter, gesättigter Natriumhydrogenkarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Den oeligen, viskosen Rückstand destillierte

man im Hochvakuum bei 0,01 mm in einer Kugelröhre. Bis 110° wurden 1,5 g des eingesetzten γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetats zurückerhalten, dann destillierte man bei langsam auf 140° ansteigender Luftbadtemperatur die Pentaacetylverbindung aus den harzigen Begleitstoffen heraus. Ausbeute 3,9 g (47 % d. Th., bezogen auf verbrauchtes γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetat), hellgelbes, hochviskoses Oel. Bei nochmaliger Destillation im Hochvakuum destillierte das d,l-Threose-pentaacetat bei 115—122°/0,005 mm (Luftbadtemperatur) als schwach gelblich gefärbtes Oel über.

$C_{14}H_{20}O_{10}$ (348,16)	Ber.	C 48,25	H 5,79 %
	Gef.	C 48,46	H 5,82 %

Versetzte man bei -15° eine konzentrierte, aetherische Lösung des oeligen Pentaacetats mit Petrolaether bis zur eben beginnenden Trübung, so schied sich nach kurzer Zeit eine Spur farbloser, nadelförmiger Kristalle ab, die abfiltriert und aus wenig absolutem Alkohol umkristallisiert wurden. Smp. 146,5° (unkorr.), wenig löslich in kaltem Aether und kaltem Alkohol, *Fehling'sche* Lösung und ammoniakalische Silbersalzlösung werden beim Anwärmen kräftig reduziert. Die Analysenwerte stimmen für eine gegenüber der d,l-Pentaacetyl-threose um ein Mol Essigsäure ärmere Verbindung.

$C_{12}H_{16}O_8$ (288,13)	Ber.	C 49,98	H 5,60 %
	Gef.	C 50,07	H 5,26 %

Das ölige d,l-Threose-pentaacetat erhielt ich, trotzdem es über drei Monate in Aether-Petrolaether bei -15° aufbewahrt wurde, nicht in kristallisierter Form.

b) Oxydation mit Kaliumpermanganat

3,5 g γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetat suspendierte ich durch kräftiges Turbinieren in 35 cm³ Eiswasser und tropfte innerhalb 20 Minuten eine Lösung von 2,0 g Kaliumpermanganat in 50 cm³ Wasser unter ständiger Kühlung mit Eis so zu, dass die Temperatur nie über 5° stieg. Durch kurzes Einstellen des Reaktionsgefäßes in ein Wasserbad von 35° fällte man hierauf das bei der Oxydation entstandene, kolloidal verteilte Mangandioxyd aus und nutschte ab. Der Filterrückstand wurde nacheinander mit Wasser, wenig Methanol und Aether gewaschen, das Filtrat mit wenig verdünnter Salzsäure auf $p_{H} 6$ gebracht, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Aether extrahiert. Den Aetherextrakt trocknete man über geglühtem Natriumsulfat, destillierte den Aether ab und entfernte Spuren von Feuchtigkeit aus dem oeligen

Rückstand durch dreimalige Vakuumdestillation mit wenig absolutem Benzol.

Das hellgelbe, viskose Reaktionsprodukt (3,0 g) wurde zur Acetylierung mit 9 cm³ Essigsäureanhydrid und 9 cm³ trockenem Pyridin 24 Stunden bei Raumtemperatur und 18 Stunden bei 35° stehen gelassen. Für die Aufarbeitung verfuhr man, wie unter a) beschrieben worden ist. Das braune Rohprodukt fraktionierte ich im Hochvakuum bei 0,01 mm in einer Kugelröhre. Bis 110° wurden als Vorlauf 0,9 g γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetat zurückerhalten, das Tetrosepentaacetat wurde dann bei langsam auf 145° gesteigerter Luftbadtemperatur aus den harzigen Nebenprodukten herausdestilliert. Ausbeute 1,3 g (33% d. Th., bezogen auf verbrauchtes γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetat), schwach gelbes, sehr zähflüssiges Oel. Durch eine zweite Destillation erhielt ich das d,l-Threose-pentaacetat als fast farbloses Oel vom Siedepunkt 114—120°/0,01 mm (Luftbadtemperatur).

C₁₄H₂₀O₁₀ (348,16)

Ber. C 48,25 H 5,79%

Gef. C 48,08 H 6,07%

Beim Versuch, die Pentaacetylverbindung aus Aether-Petrolaether zur Kristallisation zu bringen, erhielt ich wieder die schon unter a) beschriebenen Nadeln vom Smp. 146,5° (unkorr.) in sehr geringer Menge. Auch in diesem Fall gelang die Kristallisation der Pentaacetyl-threose nicht.

4. d,l-Threose (V)

Eine auf -20° gekühlte Lösung von d,l-Threose-pentaacetat in 15 cm³ absolutem Methanol versetzte ich mit 15 cm³ einer etwa 2-proz. Lösung von Natriummethylat in absolutem Methanol, die ebenfalls auf -20° gekühlt war, und liess das Gemisch 20 Stunden im Kühlraum bei -15° stehen. Dann wurde das durch vorangehende Titration der Natriummethylatlösung ermittelte Äquivalent an etwa 0,3 n Schwefelsäure zugesetzt, und die Lösung im Vakuum bei 20—25° zur Trockne eingedampft. Den Rückstand nahm man in 15 cm³ absolutem Methanol auf, filtrierte vom ungelösten Natriumsulfat ab, dampfte das Filtrat wieder im Vakuum bei 20 bis 25° ein und wiederholte diese Operation mit 10 cm³ Methanol noch einmal, um die Tetrose möglichst vollständig von Natriumsulfat zu befreien. Den hellgelben Tetrosesirup trocknete man im Hochvakuum zur Gewichtskonstanz. Ausbeute 0,770 g d,l-Threose, *Fehling'sche* Lösung und ammoniakalische Lösung von Silbernitrat werden reduziert.

5. Dibenzal-d,l-erythrit

200 mg d,l-Threose in 20 cm³ Alkohol-Wasser 3 : 1 wurden nach Zusatz von 0,1 g Kaliumkarbonat mit *Raney*-Nickel als Katalysator bei 100—110° und 30 Atm. Druck während einer Stunde im Schüttelautoklaven hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum reduzierte eine Probe des Rückstandes ammoniakalische Silber-salzlösung nicht mehr.

Der so erhaltene rohe d,l-Erythrit wurde nun ohne weitere Reinigung nach dem von *Fischer*¹⁷ für den Dibenzal-mesoerythrit angegebenen Verfahren in den Dibenzal-d,l-erythrit übergeführt. Ausbeute 98 mg Dibenzal-d,l-erythrit, Schmelzpunkt nach Umkristallisieren aus Alkohol 220,5° (korr.) (Lit. Smp. 220° korr.).

C ₁₈ H ₁₈ O ₄ (298,14)	Ber.	C 72,45	H 6,08 %
	Gef.	C 72,52	H 6,14 %

Die in vollkommen analoger Weise zur d,l-Threose verseiften d,l-Threose-pentaacetate aus der Wasserstoffperoxyd-Osmiumtetroxyd- und Kaliumpermanganat-Oxydation des γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetats ergaben nach der Hydrierung dieselben Dibenzalverbindungen vom Smp. 220,5° (korr.). Die Mischprobe der beiden Dibenzalverbindungen gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

6. 4-Acetoxy-3-oxy-2-chlor-butanal-(1)-diacetat (VI)

Zu 7,5 g γ -Acetoxy-crotonaldehyd-diacetat in 50 cm³ Methanol wurden unter kräftigem Turbinieren bei —5 bis 0° 35,5 cm³ einer 4,82-proz. wässrigen Lösung von unterchloriger Säure innerhalb 10 Minuten tropfenweise zugegeben. Nach 1½-stündigem Verrühren bei 0° war die Addition der unterchlorigen Säure beendet. Jodkalium-Stärke-Papier wurde durch einen Tropfen der Reaktionslösung nicht mehr angefärbt. Nun verdünnte man mit 150 cm³ eiskalter, gesättigter Natriumchloridlösung, nahm das sich abscheidende, farblose Öl in Äther auf und schüttelte die wässrige Schicht noch fünfmal mit Äther aus. Die vereinigten Ätherextrakte wusch ich bei 0° nacheinander mit Natriumthiosulfat-, Natriumhydrogenkarbonat- und gesättigter Kochsalzlösung und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das schwach gelb gefärbte Rohprodukt im Hochvakuum in einer Kugelhöhre destilliert. Bis 110°/0,005 mm

¹⁷⁾ Ber. 27, 1535 (1894).

ging eine beträchtliche Menge stark chlorhaltigen Vorlaufs über, die Hauptmenge des 4-Acetoxy-3-oxy-2-chlor-butanal-(1)-diacetats destillierte zwischen 120 und 125°/0,005 mm (Luftbadtemperatur) über. Ausbeute 3,9 g (42,5 % d. Th.), farbloses, hochviskoses Oel, das in heisser, wässriger Silbernitratlösung eine schwache, in heisser, salpetersaurer Silbernitratlösung eine starke Fällung von Silberchlorid gab.

Zur Analyse wurde eine Probe nochmals im Hochvakuum destilliert.

$C_{10}H_{15}O_7Cl$ (282,58)	Ber.	C 42,47	H 5,35 %
	Gef.	C 41,88	H 5,62 %

Durch weitere Destillationen konnte kein besserer Reinheitsgrad erzielt werden, da hierbei zunehmend Wasser abgespalten wurde.

7. 2,3,4-Tribrombutanal-(1)-diacetat (kristallisiert) (VII)

Zu 15 g γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat in 40 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff wurden unter öfterem Umschütteln 9,6 g trockenes Brom in 20 cm³ absolutem Tetrachlorkohlenstoff bei 35—40° innerhalb einer Stunde langsam zugetropft. Die anfänglich sehr rasche Entfärbung verlangsamte sich bald. Nach der Zugabe des Broms überliess man die braunrote Lösung bei 35—40° sich selbst, bis sie völlig entfärbt war (1 Stunde), und destillierte dann den Tetrachlorkohlenstoff im Vakuum bei 25° ab. Der Rückstand wurde mit etwa 15 cm³ absolutem Aether versetzt und zur Kristallisation über Nacht in den Kühlraum (—15°) gestellt. Hierauf saugte man von den ausgeschiedenen Kristallen ab und wusch mit kaltem Aether nach. Ausbeute 5,5 g. Die Waschlösungen wurden auf etwa 20 cm³ eingengt und bei —15° mit soviel niedrig siedendem Petrolaether versetzt, dass eben eine Spur Trübung eintrat. Mit einigen Tropfen Aether machte man die Trübung rückgängig, hielt die Lösung noch mehrere Tage im Kühlraum auf —15° und arbeitete dann die von neuem ausgeschiedenen Kristalle wie oben auf. Gesamtausbeute 6,6 g 2,3,4-Tribrombutanal-(1)-diacetat (krist.) (27 % d. Th.), Smp. 102°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aether-Petrolaether und Aceton-Wasser schmolzen die farblosen Kristalle bei 106° (unkorr.).

$C_8H_{11}O_4Br_3$ (410,83)	Ber.	C 23,37	H 2,70	Br 58,36 %
	Gef.	C 23,68	H 2,92	Br 57,22 %

Die Kristalle färbten sich nach mehrmonatigem Stehen unter Abgabe von Bromwasserstoff gelb bis braun und verschmier-ten schliesslich.

Ausschliesslich flüssiges 2,3,4-Tribrombutanal-(1)-diacetat entstand, wenn die Bromaddition bei -15° bis -20° durchgeführt wurde. Nach 20-stündigem Stehen bei dieser Temperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand mehrmals bei 0° in Aether gelöst und mit Petrolaether wieder abgeschieden und schliesslich im Hochvakuum bei -15° von Lösungsmittelresten befreit. Hellgelbes, viskoses Oel, auch bei -80° aus Aether-Petrolaether nicht kristallisierend; bei Raumtemperatur an der Luft Bromwasserstoffabspaltung und allmähliche Zersetzung unter Braunfärbung.

$C_8H_{11}O_4Br_3$ (410,83)	Ber.	C 23,37	H 2,70 %
	Gef.	C 22,80	H 2,74 %

8. γ -Acetoxy- α -bromcrotonaldehyd-diacetat (VIII)

5 g 2,3,4-Tribrombutanal-(1)-diacetat (krist.), 6 g frisch geschmolzenes, wasserfreies Kaliumacetat und 20 cm³ reinen Eisessig erhitzte ich im Oelbad unter Wasserausschluss auf $125-130^{\circ}$. Schon nach wenigen Minuten begann sich Kaliumbromid abzuscheiden, und die Lösung färbte sich dunkel. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden destillierte man den Eisessig soweit als möglich im Vakuum bei 45° ab, verdünnte mit 50 cm³ Eiswasser und aetherte aus. Die vereinigten Aetherextrakte wurden mit eisgekühlter, 8-proz. Natriumkarbonatlösung, dann zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Man erhielt nach der Destillation 2,5 g eines Oeles, das noch etwas zuviel Brom enthielt. Die Behandlung mit Kaliumacetat in Eisessig wurde daher nochmals wiederholt. Aufarbeitung wie oben beschrieben. Der Siedepunkt des reinen γ -Acetoxy- α -bromcrotonaldehyd-diacetats lag bei $108-110^{\circ}/0,005$ mm (Luftbadtemperatur).

$C_{10}H_{13}O_6Br$ (309,02)	Ber.	C 38,83	H 4,24	Br 25,86 %
	Gef.	C 39,11	H 4,45	Br 26,31 %

9. Octadien-(2,6)-dial-(1,8)-tetraacetat (IX)

10 g frisch destilliertes γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat erwärmte ich mit 4,5 g «molekularem» Silber unter Feuchtigkeitsausschluss und kräftigem Rühren auf 60° . Nach 5 Stunden setzte

ich 15 cm³ thiophenfreies, absolutes Benzol und nochmals 4,5 g «molekulares» Silber zu und steigerte die Badtemperatur auf 95 bis 100°. Der Zusatz von 4,5 g «molekularem» Silber wurde nach weiteren 5 Stunden wiederholt, worauf bei gleicher Badtemperatur noch 10 Stunden weitergerührt wurde. Nach insgesamt 20-stündiger Reaktionsdauer gab eine filtrierte Probe des Reaktionsgemischs beim Kochen mit Silbernitratlösung keine Fällung von Silberbromid mehr. Silberbromid und unverbrauchtes Silber wurden nun abgenutscht, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der dickflüssige Rückstand im Hochvakuum im Kugelröhrchen destilliert. Die Hauptmenge des Octadien-(2,6)-dial-(1,8)-tetraacetats wurde bei 120—140°/0,02 mm aus den in beträchtlicher Menge entstandenen harzigen Nebenprodukten herausdestilliert. Ausbeute 2,7 g (40% d. Th.), hellgelbes, viskoses Oel. Zur Analyse fraktionierte ich das Destillat nochmals im Hochvakuum, Sdp. 117—122°/0,004 mm (Luftbadtemperatur).

C₁₆H₂₂O₈ (342,17)

Ber.	C 56,11	H 6,48 %
Gef.	C 56,14	H 6,35 %

In zwei weiteren Versuchen war die wie oben mit Silbernitratlösung durchgeführte Reaktion auf aktives Brom im einen Fall erst nach 35 Stunden negativ (Ausbeute 23% d. Th.), im andern Fall schon nach 15 Stunden (Ausbeute 65% d. Th.).

10. Octadien-(2,6)-dial-(1,8)-disemicarbazon

Da ein direkter Umsatz des recht schwer verseifbaren Dialdehydtetraacetats IX mit Semicarbazidhydrochlorid kein Disemicarbazon gab, verseifte ich zunächst 0,8 g Octadien-(2,6)-dial-(1,8)-tetraacetat mit einer Mischung von 5 cm³ 2-proz. Schwefelsäure und 5 cm³ Eisessig auf dem Dampfbad unter Durchleiten von Stickstoff. Nach 1½-stündigem Erwärmen neutralisierte man mit 4,7 g Natriumkarbonat, schüttelte mit Aether aus, wusch die Aetherextrakte mit Natriumhydrogenkarbonat- und gesättigter Kochsalzlösung und trocknete über Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Aethers wurde der Rückstand im Vakuum destilliert. Zwischen 115 und 125°/12mm gingen einige Tropfen eines gelben, aromatisch riechenden Oeles über, das wohl das Octadien-(2,6)-dial-(1,8) darstellt. Es färbte sich an der Luft sehr rasch braun. Die Hauptmenge des Verseifungsproduktes verharzte schon während der Destillation.

90 mg des noch unverharzten Destillates wurden mit einer Lösung von 150 mg Semicarbazidhydrochlorid und 150 mg was-

serfreiem Kaliumacetat in 5 cm³ 50-proz. Alkohol eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Man erhielt so 40 mg Octadien-(2,6)-dial-(1,8)-disemicarbazon, die aus absolutem Alkohol umgelöst wurden. Smp. 214—215° u. Zers. (unkorr.), gelbliche Kristalle, in den üblichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich.

$C_{10}H_{16}O_2N_6$ (252,18)	Ber.	C 47,59	H 6,39 %
	Gef.	C 47,61	H 6,18 %

11. Crotonaldehyd-diacetat- γ -pyridinium-bromid (XII)

6,4 g γ -Bromcrotonaldehyd-diacetat versetzte ich bei 5° mit 15 cm³ absolutem Pyridin. Nach kurzem Stehen bei Raumtemperatur begannen sich unter leichter Erwärmung farblose Kristalle des Pyridiniumsalzes abzuscheiden, die sich bei längerer Reaktionsdauer allmählich braun färbten. Nach 3½ Stunden verdünnte ich mit absolutem Aether, goss das Aether-Pyridingemisch vom festen Pyridiniumsalz ab, wusch die Kristalle noch zweimal mit absolutem Aether und trocknete sie im Vakuum bei 35°. Ausbeute 6,1 g Crotonaldehyd-diacetat- γ -pyridiniumbromid (72,5% d. Th.).

Zur Analyse wurde eine Probe des Pyridiniumsalzes zweimal aus absolutem Alkohol, dem wenig Petrolaether zugesetzt war, umkristallisiert. Smp. 142,5—143,5°, farblose, hygroskopische Kristalle.

$C_{13}H_{16}O_4NBr$ (330,06)	Ber.	N 4,24	Br 24,22 %
	Gef.	N 4,43	Br 24,99 %

12. (p-Dimethylamino-phenyl)-N-(propen-(1)-al-(3)-yl)-nitron (XIII)

Die Lösungen von 6,1 g rohem Crotonaldehyd-diacetat- γ -pyridiniumbromid und 2,75 g frisch hergestelltem p-Nitroso-dimethyl-anilin in je 50 cm³ 95-proz. Alkohol wurden bei Raumtemperatur zusammengegossen und in einer Kältemischung rasch auf —5 bis —10° abgekühlt. Dann gab man 18,5 cm³ n-Natronlauge in kleinen Portionen so zu, dass die Temperatur nie über —5° stieg, wobei die Farbe des Reaktionsgemischs von grün über orange nach braunrot umschlug. Unmittelbar nach der Zugabe der Natronlauge setzte die Kristallisation des Nitrons ein. Nach 20-stündigem Stehen bei 0° verdünnte man nach und nach mit 150 cm³ Eiswasser, nutschte nach weiteren 4 Stunden ab, wusch

mit Wasser gut nach und trocknete die rotbraunen, blättrigen Kristalle im Vakuum. Rohausbeute an (p-Dimethylamino-phenyl)-N-(propen-(1)-al-(3)-yl)-nitron 0,9 g, Smp. 156,5—157,5⁰ u. Zers. (unkorr.). Die Ausbeuten aus mehreren Versuchen lagen zwischen 22 und 29 % d. Th. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol wurden rote Kristalle vom Smp. 166—166,5⁰ u. Zers. (unkorr.) erhalten.

C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₂ (218,13)	Ber.	C 66,01	H 6,47	N 12,85 %
	Gef.	C 65,86	H 6,71	N 13,27 %

13. Buten-(2)-dial-(1,4)-disemicarbazon (XIVa)

200 mg aus absolutem Alkohol umkristallisiertes und in einer Reibschale fein zerriebenes Nitron XIII suspendierte man in 5 cm³ Wasser und kochte mit einer filtrierten Lösung von 220 mg Semicarbazidhydrochlorid in 5 cm³ Wasser kurz auf. Nach 20-stündigem Stehen im Eisschrank saugte man den gelbbraunen Niederschlag ab und kochte ihn dreimal mit absolutem Alkohol aus. Das gelbe, feinkristalline Rohprodukt schmolz bei 240 bis 241⁰ u. Zers. Ausbeute 130 mg (71,5% d. Th.). Durch Umlösen aus 50-proz. Ameisensäure erhielt ich schwach gelbe Kristalle des Buten-(2)-dial-(1,4)-disemicarbazons, Smp. 257⁰ u. Zers. (korr.).

C ₆ H ₁₀ O ₂ N ₆ (198,13)	Ber.	C 36,34	H 5,09 %
	Gef.	C 36,58	H 4,85 %

14. Buten-(2)-dial-(1,4)-bis-p-nitrophenyl- hydrazon (XIVb)

200 mg umkristallisiertes und fein zerriebenes Nitron XIII wurden in 10 cm³ Wasser suspendiert und mit einer Lösung von 380 mg p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid in 15 cm³ Wasser kurz aufgekocht. Nach 1-stündigem Stehen bei Raumtemperatur nutschte man ab. Ausbeute 305 mg Buten-(2)-dial-(1,4)-bis-p-nitrophenylhydrazon (93,5% d. Th.), Smp. 200—201⁰ u. Zers., in konzentrierter Schwefelsäure mit tief roter Farbe löslich.

Zum Umkristallisieren löste ich 100 mg des rohen Bis-p-nitro-phenylhydrazons bei 50⁰ in 5 cm³ absolutem Pyridin und setzte dann nach Massgabe der Kristallisationsgeschwindigkeit tropfenweise 10 cm³ absoluten Petroläther zu. Nach 20-stündigem Stehen bei —15⁰ erhielt man braunviolette Kristalle, die im Hochvakuum bei 110—120⁰ getrocknet wurden. Smp. 218⁰ u. Zers. (korr.), falls das Schmelzpunktsröhrchen 10⁰ unterhalb des Zer-

setzungspunktes eingesetzt wurde, und die Anheizgeschwindigkeit etwa 2° pro Minute betrug. Der Schmelzpunkt blieb nach dem weiteren Umlösen aus Pyridin-Alkohol und Pyridin-Wasser konstant.

$C_{16}H_{14}O_4N_6$ (354,16)

Ber.	C 54,21	H 3,98 %
Gef.	C 53,98	H 4,22 %

In gleicher Weise wurde das Buten-(2)-dial-(1,4)-bis-phenyl-hydrazon hergestellt. Trotz konstant bleibenden Schmelzpunktes war das Präparat nach dreimaligem Umkristallisieren aus Pyridin-Petrolaether noch nicht analysenrein. Smp. 148—149,5° u. Zers. (korr.), zinnoberrote Kristalle.

Curriculum vitae

Am 1. November 1920 wurde ich in Betzingen (Deutschland) geboren. Ich bin Bürger von Zürich. Die Primarschulen besuchte ich in Oesterreich, Deutschland und der Schweiz. In Zürich durchlief ich die drei untersten Klassen des kantonalen Gymnasiums und trat dann an die Chemieabteilung des Technikums Winterthur über, wo ich im Frühjahr 1939 das Diplom für Chemie erwarb. Anschliessend arbeitete ich vier Jahre in der Chemischen Fabrik Sandoz A.-G. in Basel. 1943 verliess ich die Sandoz A.-G. und bereitete mich am Institut Minerva in Zürich auf die Ergänzungsprüfung zur kantonalen Maturität vor. Nach Absolvierung dieser Prüfung im Herbst 1944 immatrikulierte ich mich zu Beginn des Wintersemesters 1944/45 an der Universität Zürich für das Studium der Chemie. Die vorliegende Arbeit begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Schmid im Sommersemester 1946 und schloss sie im Sommersemester 1948 ab. Im Frühling 1946 absolvierte ich die Prüfung im propädeutischen Fach (Mathematik), im Frühling 1947 diejenige im zweiten Nebenfach (Botanik) und im Herbst 1947 die Prüfung im ersten Nebenfach (Physik). Im Herbst 1948 legte ich den ersten Teil der Schlussprüfung (physikalische Chemie), im Frühjahr 1949 den zweiten Teil (organische Chemie) ab.

